

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Dezember 2000 (28.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/78735 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/94,
215/54, 405/12, A61K 31/517, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05547

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Juni 2000 (16.06.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 28 281.1 21. Juni 1999 (21.06.1999) DE
60/146,644 30. Juli 1999 (30.07.1999) US
100 23 085.7 11. Mai 2000 (11.05.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; D-55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIMMELSBACH,
Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, D-88441 Mittelbiberach
(DE). LANGKOPF, Elke [DE/DE]; Schloss 3, D-88447
Warthausen (DE). METZ, Thomas [DE/AT]; Traun-
gasse 6/5, A-1030 Wien (AT). SOLCA, Flavio [CH/AT];
Fimbingergasse 1/9, A-1230 Wien (AT). JUNG, Birgit
[DE/DE]; Mühlstrasse 23, D-55270 Schwabenheim (DE).
BAUM, Anke [DE/AT]; Herminengasse 10/12, A-1020
Wien (AT).

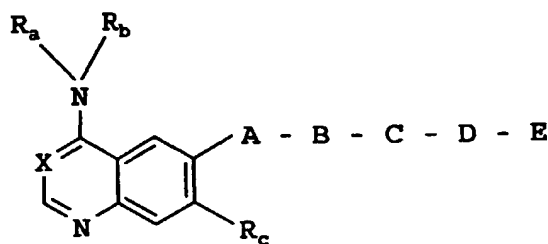
(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim
GmbH, B Patente, D-55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BICYCLIC HETEROCYCLES, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS, THEIR USE AND METH-
ODS FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: BICYCLISCHE HETEROCYCLEN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DE-
REN VERWENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG



(57) Abstract: The invention relates to bicyclic heterocycles of general formula (I), in which R_a to R_c, A to E and X are defined as in Claim No. 1, to their tautomers, their stereoisomers and their salts, especially their physiologically compatible salts having inorganic or organic acids or bases. The inventive bicyclic heterocycles comprise valuable pharmacological properties, especially an inhibitory effect on the signal transduction procured by tyrosine kinases. The invention also relates to the use of the inventive bicyclic heterocycles for treating illnesses, especially tumor diseases, diseases of the lung and of the respiratory tract, and relates to the production of the inventive compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel (I), in der R_a bis R_c, A bis E und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

WO 00/78735 A1



(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Veröffentlicht:

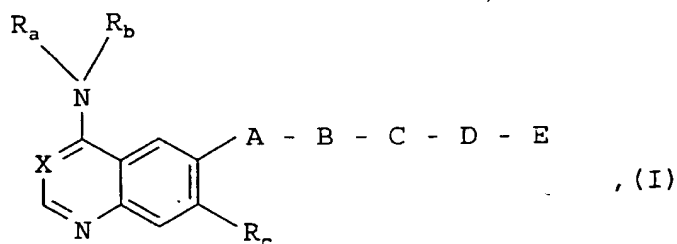
— Mit internationalem Recherchenbericht.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

- 1 -

Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R_a ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

- 2 -

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, C₄₋₆-Cycloalkoxy-, C₂₋₅-Alkenyl- oder C₂₋₅-Alkinylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine C₃₋₅-Alkenyloxy- oder C₃₋₅-Alkinyloxygruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C₁₋₄-Alkylsulfenyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

R₁ zusammen mit R₂, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-NH- oder -CH=N-NH-Gruppe und

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe darstellen,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

- 3 -

A eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,3-Allenyl-, 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

eine Ethinylengruppe oder

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine Alkyl-, -CO-alkyl- oder -SO₂-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält und zusätzlich 1 bis 4 Wasserstoffatome im Alkylenteil durch Fluoratome ersetzt sein können, wobei die Verknüpfung der -CO-alkyl- oder -SO₂-alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß,

eine -CO-O-alkyl-, -CO-NR₄-alkyl- oder -SO₂-NR₄-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß, in denen

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch ein Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

- 4 -

E eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine C_{2-4} -Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R_5 substituiert ist, wobei

R_5 eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

eine N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-N- $(C_{2-4}$ -alkyl)-aminogruppe, in der der C_{2-4} -Alkylteil in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R_5 substituiert ist, wobei R_5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Di- $(C_{2-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der beide C_{2-4} -Alkylteile jeweils in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R_5 substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C_{3-7} -Cycloalkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C_{1-4} -Alkylgruppe substituiert sein kann,

- 5 -

eine Amino- oder C_{1-4} -Alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 C_{1-4} -Alkylgruppen substituierte Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-, 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexahydro-azepinyl- oder 4-Hexahydro-azepinylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 C_{1-2} -Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Alkylgruppen durch die Gruppe R_5 substituiert sein kann, wobei R_5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine durch eine Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofuranylmethylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C_{1-2} -Alkylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_6 substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

R_6 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, Formyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolygruppe,

- 6 -

eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R₆ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,

eine Aryl-, Heteroaryl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder

eine Carbonylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R₆ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

R₆ eine C₄₋₇-Cycloalkoxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazino-, Hydroxy-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₂-alkyl-, Amino-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₂-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₂-alkyl-, Pyrrolidino-C₁₋₂-alkyl-, Piperidino-C₁₋₂-alkyl-, Morpholino-C₁₋₂-alkyl-, Piperazino-C₁₋₂-alkyl- oder N-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazino-C₁₋₂-alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Cyclo-

- 7 -

alkylteile zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein können,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuranylmethoxygruppe,

eine C_{2-4} -Alkoxygruppe, die in β -, γ - oder δ -Stellung zum Sauerstoffatom durch eine Azetidin-1-yl-, 4-Methyl-homopiperazino- oder 4-Ethyl-homopiperazinogruppe substituiert ist,

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 4-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R_6 substituiert ist, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_a , R_b , A bis C und X wie vorstehend erwähnt definiert sind, (Definition von E ist wie im Anspruch 1 des Prioritätstextes)

E eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine C_{2-4} -Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil ab Position 2 durch den Rest R_5 substituiert ist, wobei

R_5 eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder

- 8 -

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

eine N-(C₁₋₄-Alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-aminogruppe, in der der C₂₋₄-Alkylteil ab Position 2 durch den Rest R₅ substituiert ist, wobei R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Di-(C₂₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C₂₋₄-Alkylteile jeweils ab Position 2 durch den Rest R₅ substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Amino- oder C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexahydro-azepinyl- oder 4-Hexahydro-azepinylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Alkylgruppen durch die Gruppe R₅ substituiert sein kann, wobei R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₆ substituierte Imino-

- 9 -

gruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

R_6 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl-, Formyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_6 substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe,

eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe,

eine Aryl-, Heteroaryl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder

eine Carbonylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_6 substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

- 10 -

R_c eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino-, Hydroxy- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-2} -alkyl-, Amino- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylamino- C_{1-2} -alkyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino- C_{1-2} -alkyl-, Pyrrolidino- C_{1-2} -alkyl-, Piperidino- C_{1-2} -alkyl-, Morpholino- C_{1-2} -alkyl-, Piperazino- C_{1-2} -alkyl- oder N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino- C_{1-2} -alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein können, oder

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 4-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R_6 substituiert ist, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeuten.

Unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen ist eine Phenylgruppe zu verstehen, die jeweils durch R_7 monosubstituiert, durch R_8 mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R_7 monosubstituiert und zusätzlich durch R_8 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_7 eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfenyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkyl-carbonylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)- C_{1-4} -alkylcarbonylamino-,

- 11 -

C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

R₈ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe oder

zwei Reste R₈, sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C₃₋₅-Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen.

Ferner ist unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Heteroarylgruppen eine 5-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder

eine 6-gliedrige heteroaromatische Gruppe zu verstehen, die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen jeweils durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen und die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen jeweils durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe substituiert sein können.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- 12 -

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R₁ bis R₃ substituiert ist, wobei

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, C₄₋₆-Cycloalkoxy-, C₂₋₅-Alkenyl- oder C₂₋₅-Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe und

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe darstellen,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,3-Allenyl-, 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe,

eine Ethinyl- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine Alkyl-, -CO-alkyl- oder -SO₂-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält und

- 13 -

zusätzlich 1 bis 4 Wasserstoffatome im Alkylenteil durch Fluoratome ersetzt sein können, wobei die Verknüpfung der -CO-alkylen- oder -SO₂-alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß,

eine -CO-O-alkylen-, -CO-NR₄-alkylen- oder -SO₂-NR₄-alkylen-gruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß, in denen

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch ein Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

E eine Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine N-(C₁₋₄-Alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-aminogruppe, in der der C₂₋₄-Alkylteil in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R₅ substituiert ist, wobei

R₅ eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

eine Di-(C₂₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C₂₋₄-Alkylteile jeweils in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R₅ substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino-
gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in der das Stickstoffatom durch eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-3-pyrrolidiny-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-3-piperidinyl-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-4-piperidinyl-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-3-hexahydro-azepinyl- oder N-(C₁₋₂-Alkyl)-4-hexahydro-azepinylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die Gruppe R₅ substituiert sein kann, wobei R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine durch eine Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyran-yl- oder Tetrahydrofuranylmethylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

- 15 -

R_6 eine C_{1-4} -Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, Formyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_6 substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe,

eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe,

eine Aryl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder

eine Carbonylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_6 substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

R_6 eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Pipe-

- 16 -

ridino-, Morpholino-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazino-, Hydroxy-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₂-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₂-alkyl-, Pyrrolidino-C₁₋₂-alkyl-, Piperidino-C₁₋₂-alkyl-, Morpholino-C₁₋₂-alkyl- oder N-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazino-C₁₋₂-alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuranylmethoxygruppe,

eine C₂₋₄-Alkoxygruppe, die in β-, γ- oder δ-Stellung zum Sauerstoffatom durch eine Azetidin-1-yl-, 4-Methyl-homopiperazino- oder 4-Ethyl-homopiperazinogruppe substituiert ist,

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 4-Piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R₆ substituiert ist, wobei R₆ wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R₇ monosubstituiert, durch R₈ mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R₇ monosubstituiert und zusätzlich durch R₈ mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R₇ eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylsulphenyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkyl-

- 17 -

carbonylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkylcarbonylamino-, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

R₈ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe oder

zwei Reste R₈, sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C₃₋₅-Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R₁ und R₂ substituiert ist, wobei

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe darstellen,

X ein Stickstoffatom,

- 18 -

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,2-Vinylengruppe,

eine Ethinyl- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine C₁₋₄-Alkylengruppe,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Carbonylgruppe,

E eine Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine N-(C₁₋₄-Alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-aminogruppe, in der der C₂₋₄-Alkylteil in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R₅ substituiert ist, wobei

R₅ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe,

eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe darstellt,

eine Di-(C₂₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C₂₋₄-Alkylteile jeweils in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R₅ substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in der das Stickstoffatom durch eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-

- 19 -

4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, 1-(C₁₋₂-Alkyl)-pyrrolidin-3-yl-, 1-(C₁₋₂-Alkyl)-piperidin-3-yl-, 1-(C₁₋₂-Alkyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl- oder 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-Gruppe substituiert ist,

eine C₃₋₅-Cycloalkylamino- oder C₃₋₅-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino-gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die Gruppe R₅ substituiert sein kann, wobei R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine durch eine Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyran-yl- oder Tetrahydrofuranylmethylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte Piperidinogruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe ersetzt ist, wobei

R₆ eine C₁₋₃-Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine Aryl- oder C₁₋₄-Alkylcarbonylgruppe oder

- 20 -

eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe,

R_c eine C₄₋₇-Cycloalkoxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuranylmethoxygruppe,

eine C₂₋₄-Alkoxygruppe, die in β-, γ- oder δ-Stellung zum Sauerstoffatom durch eine Azetidin-1-yl-, 4-Methyl-homopiperazino- oder 4-Ethyl-homopiperazinogruppe substituiert ist,

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, 4-Piperidinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl-C₁₋₃-alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist, bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch R₈ mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R₈ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe darstellt,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

- 21 -

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 und R_2 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellen,

X ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,2-Vinyl-, Ethinyl- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine C_{1-3} -Alkylengruppe,

E eine Di- (C_{1-4} -Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine Methylamino- oder Ethylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine 2-Methoxy-ethyl-, 1-Methoxy-2-propyl-, 2-Methoxy-propyl-, 3-Methoxy-propyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, Cyclopropyl- oder Cyclopropylmethylgruppe substituiert ist,

eine Bis-(2-methoxyethyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe,

- 22 -

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine Methyl-, Ethyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, 2-Methoxy-ethyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethylgruppe substituiert ist,

eine Thiomorpholino-, S-Oxido-thiomorpholino- oder S,S-Dioxido-thiomorpholinogruppe,

eine 2-(Methoxymethyl)-pyrrolidino-, 2-(Ethoxymethyl)-pyrrolidino-, 4-Hydroxy-piperidino-, 4-Methoxy-piperidino-, 4-Ethoxy-piperidino-, 4-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidino- oder 4-Morpholino-piperidinogruppe

oder D zusammen mit E ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe und

R_c eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy- oder Cyclohexylmethoxygruppe,

eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy- oder Cyclohexyloxygruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe,

eine geradkettige C_{2,4}-Alkoxygruppe, die endständig durch eine Azetidin-1-yl-, 4-Methyl-homopiperazino- oder 4-Ethyl-homopiperazinogruppe substituiert ist,

eine 1-Methyl-piperidin-4-yloxy- oder 1-Ethyl-piperidin-4-yloxygruppe,

eine (1-Methyl-piperidin-4-yl)-C_{1,3}-alkyloxy- oder (1-Ethyl-piperidin-4-yl)-C_{1,3}-alkyloxygruppe bedeuten,

insbesondere diejenigen, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

- 23 -

R_b eine 1-Phenylethylgruppe oder eine Phenylgruppe, in der der Phenylkern durch die Reste R₁ und R₂ substituiert ist, wobei

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellen,

X ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,2-Vinyl-, Ethinyl- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine Methylengruppe,

E eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Bis-(2-methoxy-ethyl)-amino-, N-Methyl-N-(2-methoxy-ethyl)-amino-, N-Ethyl-N-(2-methoxy-ethyl)-amino-, N-Methyl-N-cyclopropyl-amino-, N-Methyl-N-cyclopropylmethyl-amino-, N-Methyl-N-(1-methoxy-2-propyl)-amino-, N-Methyl-N-(2-methoxy-propyl)-amino-, N-Methyl-N-(3-methoxy-propyl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino- oder N-Methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine Methyl-, Ethyl-, Cyclopropylmethyl- oder 2-Methoxy-ethylgruppe substituiert ist,

eine S-Oxido-thiomorpholinogruppe,

- 24 -

eine 2-(Methoxy-methyl)-pyrrolidino-, 4-Hydroxy-piperidino- oder 4-Methoxy-piperidinogruppe

oder D zusammen mit E ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl- oder Ethoxycarbonylgruppe und

R_c eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutyloxy- oder Cyclopentyl-oxygruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe,

eine geradkettige C₂₋₄-Alkoxygruppe, die endständig durch eine Azetidin-1-yl- oder 4-Methyl-homopiperazinogruppe substituiert ist,

eine 1-Methyl-piperidin-4-yloxygruppe oder

eine (1-Methyl-piperidin-4-yl)-C₁₋₃-alkyloxygruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt:

(a) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

(b) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

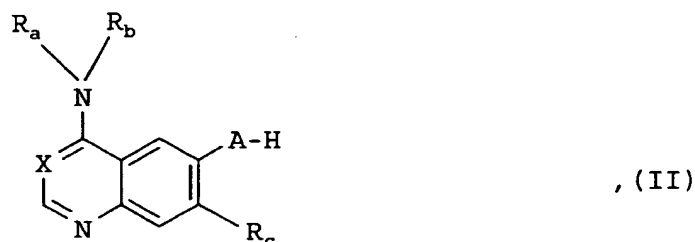
(c) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

sowie deren Salze.

- 25 -

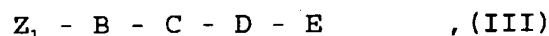
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c , A und X wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B bis E wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z_1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Hydroxygruppe darstellt.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C , vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C , durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z_1 eine Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zweckmäßiger-

- 26 -

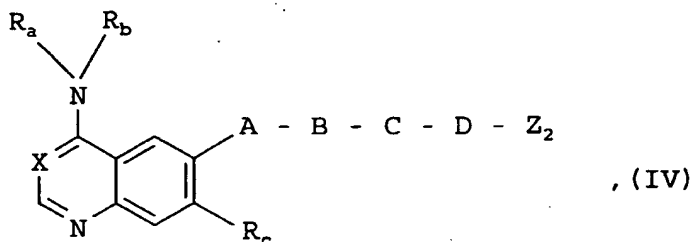
weise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, Pyridin oder 2-Dimethylaminopyridin, in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z₁ eine Hydroxygruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, Hexamethyldisilazan, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycol-diethylether oder Sulfolan und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie 4-Dimethylaminopyridin bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der der Rest E über ein Stickstoffatom mit dem Rest D verknüpft ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 27 -



in der

R_a bis R_c , A bis D und X wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z_2 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy- oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

E' einen der für E eingangs erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Rest D verknüpft ist.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid bei Temperaturen zwischen -20 und 150°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 100°C , durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel V durchgeführt werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Hydroxyphosphorylgruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einem Amin in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorosilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweck-

- 29 -

mäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Esterbildung kann auch durch Umsetzung einer Verbindung, die eine Carboxy- oder Hydroxyphosphorylgruppe enthält, mit einem entsprechenden Alkylhalogenid erfolgen.

Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

- 30 -

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

Die nachträgliche Amidbildung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen

- 31 -

geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Phosphonogruppe eine Alkylgruppe wie die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder n-Butylgruppe, die Phenyl- oder Benzylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwi-

- 32 -

schen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarboxylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthallylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Spaltung nur eines Alkylrestes von einer O,O'-Dialkylphosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ethyl-methylketon, Acetonitril oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 40 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 60 und 100°C.

Die Abspaltung beider Alkylreste von einer O,O'-Dialkylphosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Jodtrimethylsilan, Bromtrimethylsilan oder Chlortrimethylsilan/Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur

- 33 -

des Reaktionsgemisches, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäu-

- 34 -

re, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthyloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxy-, Hydroxyphosphoryl-, Sulfo- oder 5-Tetrazolylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis VII).

Beispielsweise erhält man eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung einer in 4-Stellung entsprechend substituierten 7-Fluor-6-nitroverbindung mit einem entsprechenden Alkoholat und anschließender Reduktion der so erhaltenen Nitroverbindung oder

- 35 -

eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel IV durch Umsetzung einer in 4-Stellung entsprechend substituierten 7-Fluor-6-nitroverbindung mit einem entsprechenden Alkoholat, anschließender Reduktion der so erhaltenen Nitroverbindung und anschließend Acylierung mit einer entsprechenden Verbindung.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation von Stimulierung durch EGF bzw. TGF- α abhängt. Hier wurde eine Interleukin-3-(IL-3) abhängige Zelllinie murinen Ursprungs verwendet, die derart genetisch verändert wurde, daß sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser F/L-HERc genannten Zellen kann daher entweder durch murines IL-3 oder durch EGF stimuliert werden (siehe von Rüden, T. et al. in EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) und Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988)).

Als Ausgangsmaterial für die F/L-HERc Zellen diente die Zelllinie FDC-P₁, deren Herstellung von Dexter, T. M. et al. in J. Exp. Med. 152, 1036-1047 (1980) beschrieben wurde. Alternativ können aber auch andere Wachstumsfaktor-abhängige Zellen verwendet werden (siehe beispielsweise Pierce, J. H. et al. in

- 36 -

Science 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. et al. in Cell 70, 57-67 (1992) und Alexander, W. S. et al. in EMBO J. 10, 3683-3691 (1991)). Zur Expression der humanen EGF-R cDNA (siehe Ullrich, A. et al. in Nature 309, 418-425 (1984)) wurden rekombinante Retroviren verwendet, wie in von Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) beschrieben, mit dem Unterschied, daß zur Expression der EGF-R cDNA der retrovirale Vektor LXS_N (siehe Miller, A. D. et al. in BioTechniques 7, 980-990 (1989)) eingesetzt wurde und als Verpackungszelle die Linie GP+E86 (siehe Markowitz, D. et al. in J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)) diente.

Der Test wurde wie folgt durchgeführt:

F/L-HERc Zellen wurden in RPMI/1640 Medium (BioWhittaker), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FCS, Boehringer Mannheim), 2 mM Glutamin (BioWhittaker), Standardantibiotika und 20 ng/ml humanem EGF (Promega), bei 37°C und 5% CO₂ kultiviert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden $1,5 \times 10^4$ Zellen pro Vertiefung in Triplikaten in 96-Loch-Platten in obigem Medium (200 µl) kultiviert, wobei die Proliferation der Zellen entweder mit EGF (20 ng/ml) oder murinem IL-3 stimuliert wurde. Als Quelle für IL-3 dienten Kulturüberstände der Zelllinie X63/0 mIL-3 (siehe Karasuyama, H. et al. in Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% betrug. Die Kulturen wurden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96TM AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wurde in Prozent der Kontrolle (F/LHERc Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Prolifera-

- 37 -

tion der Zellen zu 50% hemmt (IC_{50}), abgeleitet. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGF-ab- hängigen Prolife- ration IC_{50} [nM]
1	<0.35
2 (3)	0.35
1 (7)	<0.5
3	5
3 (1)	0.2

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und

- 38 -

-blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome.

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen etc..

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch, broncholytisch und/oder entzündungshemmend wirksamen Substanzen angewendet werden. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

- 39 -

Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-chinazolin

1.00 g 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)-propyloxy]-6-nitro-chinazolin wird in 16 ml Wasser, 35 ml Ethanol und 1.3 ml Eisessig gelöst und zum Sieden erhitzt. Dann werden unter Rühren 540 mg Eisenpulver zugegeben. Das Reaktionsgemisch noch ca. 35 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 15 ml Etanol verdünnt, mit 15N Natronlauge alkalisch gestellt, mit 20 g Extrelut versetzt und ca. 20 Minuten gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit 200 ml warmem Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird eingeengt, mit ca. 30 ml Wasser versetzt und 3 x mit je 70 ml Methylenchlorid/-Methanol (9:1) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei ein beige-farbener Feststoff zurückbleibt.

Ausbeute: 716 mg (76 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 191-198°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 470, 472 [M+H]⁺

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)ethoxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 197°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 456, 458 [M+H]⁺

(2) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)methoxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 207-208°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 442, 444 [M+H]⁺

- 41 -

(3) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 170°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 428, 430 [M+H]⁺

(4) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-cyclopropyl-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 209°C

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel, Essigester)

(5) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:4)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 359, 361 [M+H]⁺

(6) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 373, 375 [M+H]⁺

(7) 6-Amino-4-[(R)-(1-phenyl-ethyl)amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 335 [M+H]⁺

(8) 6-Amino-4-[(R)-(1-phenyl-ethyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 335 [M+H]⁺

(9) 6-Amino-4-[(R)-(1-phenyl-ethyl)amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 349 [M+H]⁺

- 42 -

(10) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-chinazolin

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrier-te wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 444, 446 [M+H]⁺

(11) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[(tetrahydro-furan-2-yl)methoxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 162-164°C

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester/Methanol=9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 387, 389 [M-H]⁻

(12) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[(S)-(te-trahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Essigester/Methanol=9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 373, 375 [M-H]⁻

(13) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[(tetra-hydropyran-4-yl)oxy]-chinazolin

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, Essigester/Methanol=9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 387, 389 [M-H]⁻

(14) 6-Amino-4-[(R)-(1-phenyl-ethyl)amino]-7-[2-(azetidin-1-yl)-ethoxy]-chinazolin

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzen-trierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 364 [M+H]⁺

(15) 6-Amino-4-[(R)-(1-phenyl-ethyl)amino]-7-[2-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-ethoxy]-chinazolin

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzen-trierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 421 [M+H]⁺

(16) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-propyloxy]-chinazolin

- 43 -

R_f-Wert: 0.09 Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 459, 461 [M+H]⁺

(17) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(azetidin-1-yl)-propyloxy]-chinazolin
R_f-Wert: 0.11 Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 402, 404 [M+H]⁺

Beispiel II

4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-nitro-chinazolin

Zu einer Lösung aus 1.45 g 3-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-propan-1-ol in 40 ml Tetrahydrofuran werden 360 mg Natriumhydrid gegeben. Die entstandene weiße Suspension wird 15 Minuten bei 65°C gerührt, abgekühlt und mit 1.45 g 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin versetzt, wobei sich das Gemisch schlagartig dunkelrot färbt. Das Reaktionsgemisch wird zunächst noch 10 Minuten bei Raumtemperatur, anschließend 45 Minuten bei 65°C gerührt. Da die Umsetzung noch nicht vollständig ist, werden nochmals 150 mg Natriumhydrid zugesetzt und es wird weitere 45 Minuten bei 65°C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der braune Rückstand mit 50 ml Eiswasser verrührt. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konzentrierter Ammoniak-Lösung (90:10:0.05) gereinigt.

Ausbeute: 1.30 g (65 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierter wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

- 44 -

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethoxy]-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 152°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 205-207°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 472, 474 [M+H]⁺

(3) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 219°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 458, 460 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin (Durchführung in Dimethylformamid mit Kalium-tert.butylat als Base)

Schmelzpunkt: 211-213°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 389, 391 [M+H]⁺

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-cyclobutyloxy-6-nitro-chinazolin (Durchführung in Dimethylformamid mit Kalium-tert.butylat als Base)

Schmelzpunkt: 235°C

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:4)

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-cyclopentyloxy-6-nitro-chinazolin (Durchführung in Dimethylformamid mit Kalium-tert.butylat als Base)

Schmelzpunkt: 230°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 403, 405 [M+H]⁺

(7) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-cyclobutyloxy-6-nitro-chinazolin (Durchführung in Dimethylformamid mit Kalium-tert.butylat als Base)

- 45 -

Schmelzpunkt: 108-110°C

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Essigester)

(8) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin (Durchführung in Dimethylformamid mit Kalium-tert.-butylat als Base)

Schmelzpunkt: 155°C

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(9) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-cyclopentyloxy-6-nitro-chinazolin (Durchführung in Dimethylformamid mit Kalium-tert.-butylat als Base)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 379 [M+H]⁺

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-chinazolin

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474, 476 [M+H]⁺

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-6-nitro-chinazolin (Durchführung in Dimethylformamid mit Kalium-tert.butylat als Base)

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 417, 419 [M-H]⁻

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-6-nitro-chinazolin (Durchführung in Dimethylformamid mit Kalium-tert.butylat als Base)

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 403, 405 [M-H]⁻

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-6-nitro-chinazolin (Durchführung in Dimethylformamid mit Kalium-tert-butylat als Base)

- 46 -

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 417, 419 [M-H]⁻

(14) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethoxy]-6-nitro-chinazolin

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 439 [M+H]⁺

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-{3-[(tert.butyl-dimethylsilyl)oxy]-propyloxy}-6-nitro-chinazolin (Durchführung in Dimethylformamid mit Kalium-tert-butylat als Base)

R_f-Wert: 0.87 Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 507, 509 [M+H]⁺

Beispiel III

4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-nitro-7-fluor-chinazolin

Zu 108.8 g 4-Chlor-6-nitro-7-fluor-chinazolin in 800 ml Methylenchlorid wird eine Lösung von 74 ml (R)-1-Phenyl-ethylamin in 100 ml Dioxan unter Kühlung zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird mit Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule (Petrolether/Essigester = 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 52.9 g (35% der Theorie),

Schmelzpunkt: 203°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 313 [M+H]⁺

Beispiel IV

4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[2-(azetidin-1-yl)-ethoxy]-6-nitro-chinazolin

Zu 600 mg 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[2-methansulfonyloxy-ethoxy]-6-nitro-chinazolin und 0.34 ml Azetidin in 5.0 ml Acetonitril werden 221 mg getrocknetes Kaliumcarbonat und

- 47 -

50 mg Natriumiodid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren auf 70°C erhitzt. Nach einer Stunde werden weitere 3 ml Acetonitril zugesetzt und das Gemisch wird noch etwa 40 Stunden bei 70°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt eingeeengt. Die vereinigten Rohprodukte werden zwecks Reinigung in Essigester gelöst und mit wenig Kieselgel und 120 mg Aktivkohle verrührt. Die Suspension wird filtriert und das Filtrat eingeeengt, wobei das gewünschte Produkt als gelbes Harz zurückbleibt.

Ausbeute: 518 mg (95 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wässrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 394 [M+H]⁺

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[2-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-ethoxy]-6-nitro-chinazolin

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wässrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 451 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-propyloxy]-6-nitro-chinazolin

R_f -Wert: 0.34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wässrige Ammoniak-Lösung = 80:20:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 489, 491 [M+H]⁺

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(azetidin-1-yl)-propyloxy]-6-nitro-chinazolin

R_f -Wert: 0.23 Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wässrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 432, 434 [M+H]⁺

- 48 -

Beispiel V

4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[2-(methansulfonyloxy)-ethoxy]-6-nitro-chinazolin

Zu 8.08 g 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-(2-hydroxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin und 4.53 ml Ethyldiisopropylamin in 90 ml Methylenchlorid wird unter Eisbad-Kühlung eine Lösung aus 1.79 ml Methansulfonsäurechlorid in 10 ml Methylenchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wird etwa eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, wobei insgesamt weitere 0.4 ml Methansulfonsäurechlorid und 0.5 ml Ethyldiisopropylamin nachgesetzt werden, bis die Umsetzung vollständig ist. Die Reaktionslösung wird mit Eiswasser und gesättigter Natriumcarbonat-Lösung verrührt, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der dunkle, harzartige Rückstand wird durch Verrühren mit wenig tert.-Butylmethylether zur Kristallisation gebracht, abgesaugt und im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 9,72 g (99 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 128-134°C

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 431 [M-H]⁻

Analog Beispiel V wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(methansulfonyloxy)-propyloxy]-6-nitro-chinazolin

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wässrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 471, 473 [M+H]⁺

Beispiel VI

4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-(2-hydroxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin

Zu 8.05 g 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethoxy]-6-nitro-chinazolin in 120 ml Methanol werden

- 49 -

2 ml konzentrierte Salzsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 Stunden bei 50°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und eingeengt. Der feste Eindampfrückstand wird in Essigester aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der gelbliche Rückstand wird mit 20 ml tert.-Butylmethylether verrührt, abgesaugt und im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 4.53 g (91 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 192-194°C

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 353 [M-H]⁻

Beispiel VII

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-(3-hydroxy-propyloxy)-
6-nitro-chinazolin

Hergestellt aus 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-{3-[(tert.-butyldimethylsilyl)oxy]-propyloxy}-6-nitro-chinazolin durch Abspaltung der Silylschutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 94 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wässrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 391, 393 [M-H]⁻

- 50 -

Herstellung der Endprodukte:

Beispiel 1

4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Zu einer Lösung aus 300 mg 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-chinazolin in 7 ml Dichlormethan werden 0.28 ml Triethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird im Eis/Natriumchlorid-Kühlbad auf etwa -10°C abgekühlt. Anschließend wird eine Lösung aus 59 µl Acrylsäurechlorid in 1 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 10 Minuten zuge tropft. Das Kühlbad wird entfernt und das Gemisch wird noch 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 20 ml Eiswasser gegossen und mit 2-3 ml 2N Natronlauge versetzt, wobei ein heller Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Wasser nachgewaschen und in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das harzartige Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konzentrierter Ammoniak-Lösung (90:10:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 118 mg (35 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrier-
te wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 524, 526 [M+H]⁺

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Schmelzpunkt: 129°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Schmelzpunkt: 174°C

- 51 -

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 496, 498 [M+H]⁺

(3) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-
6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Schmelzpunkt: 166°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 482, 484 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-
6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrier-
te wäßrige Ammoniak-Lösung = 40:10:0.5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 496, 498 [M+H]⁺

(5) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-
methoxy]-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

R_f-Wert: 0.45 (Aluminiumoxid, Aktivität III; Essigester/Metha-
nol = 4:1)

Massenspektrum (EI): m/z = 509, 511 [M]⁺

(6) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)pro-
pyloxy]-6-[(3-ethoxycarbonyl-1-oxo-2-propen-1-yl)amino]-chi-
nazolin

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrier-
te wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 596, 598 [M+H]⁺

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-
4-yl)propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrier-
te wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 498, 500 [M+H]⁺

(8) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[2-(azetidin-1-yl)-
ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzen-
trierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 416 [M-H]⁻

- 52 -

(9) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[2-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
 R_f -Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wässrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 473 [M-H]⁻

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

R_f -Wert: 0.29 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wässrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 513, 515 [M+H]⁺

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(azetidin-1-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

R_f -Wert: 0.39 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wässrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 454, 456 [M-H]⁻

Beispiel 2

4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(1-oxo-2,4-hexadien-1-yl)amino]-chinazolin

Zu 31 mg Sorbinsäure in 1 ml Tetrahydrofuran werden unter Eisbad-Kühlung 40 μ l Isobutylchloroformat gefolgt von 45 μ l N-Methylmorpholin gegeben. Die weiße Suspension wird eine Minute gerührt, dann wird eine Lösung aus 100 mg 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-chinazolin in 1.5 ml Pyridin zugesetzt. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird es auf 20 ml Eiswasser gegossen, 30 Minuten gerührt und mit einigen Tropfen 2 N Natronlauge auf pH 9-10 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das harzartige Rohprodukt wird chro-

- 53 -

matographisch über eine Aluminiumoxid-Säule (Aktivität III) mit Methylenchlorid/Methanol (99.5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 62 mg (52 % der Theorie)

R_f -Wert: 0.29 (Aluminiumoxid, Aktivität III; Methylenchlorid/-Methanol = 98:2)

Massenspektrum (EI): m/z = 563, 565 $[M]^+$

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

R_f -Wert: 0.26 (Aluminiumoxid, Aktivität III; Methylenchlorid/-Methanol = 98:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 538, 540 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(3-phenyl-1-oxo-2-propen-1-yl)amino]-chinazolin

R_f -Wert: 0.26 (Aluminiumoxid, Aktivität III; Methylenchlorid/-Methanol = 98:2)

Massenspektrum (EI): m/z = 599, 601 $[M]^+$

(3) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

R_f -Wert: 0.40 (Aluminiumoxid, Aktivität III; Methylenchlorid/-Methanol = 98:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 536, 538 $[M+H]^+$

Beispiel 3

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu einer Lösung aus 640 mg 4-Brom-2-butensäure in 10 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 0.67 ml Oxalylchlorid und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch ca. eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das entstandene Säurechlorid wird am Rotationsverdampfer im Vakuum weitgehend vom Lö-

- 54 -

sungsmittel befreit. Anschließend wird das Rohprodukt in 10 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eisbad-Kühlung zu einer Mischung aus 1.00 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 1.60 ml Hünigbase in 50 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 Stunden im Eisbad und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 2.90 ml Diethylamin zugesetzt und das Gemisch wird 2.5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat eingengt. Der Kolbenrückstand wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (19:1) gereinigt.

Ausbeute: 550 mg (40 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 114°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 498, 500 [M+H]⁺

Analog Beispiel 3 werden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 510, 512 [M-H]⁻

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konzentrierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 9:1:0.1)

Massenspektrum (EI): m/z = 538, 540 [M]⁺

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 160°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 540, 542 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

- 55 -

Schmelzpunkt: 137°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 470, 472 [M+H]⁺

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(1-oxido-thiomorpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 239°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 544, 546 [M+H]⁺

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 512, 514 [M+H]⁺

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 143°C

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 111°C

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 105°C

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

(11) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

- 56 -

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

(12) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺

(13) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

(14) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

(15) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 80:20:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 553, 555 [M+H]⁺

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(R)-2-methoxy-methyl-pyrrolidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 540, 542 [M+H]⁺

- 57 -

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(S)-2-methoxyethyl-pyrrolidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 120°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 540, 542 [M+H]⁺

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 558, 560 [M+H]⁺

(20) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺

(22) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(2-methyl-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 524, 526 [M+H]⁺

(23) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 496, 498 [M+H]⁺

(24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

- 58 -

Schmelzpunkt: 117°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 565, 567 [M+H]⁺

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 108-110°C

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 538, 540 [M-H]⁻

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(cis-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 536, 538 [M-H]⁻

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 522, 524 [M-H]⁻

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9:1:0.1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 526, 528 [M-H]⁻

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin

- 59 -

Schmelzpunkt: 119°C

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 512, 514 [M-H]⁻

(31) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-diethylamino-methyl-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 593, 595 [M-H]⁻

(32) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N-methyl-N-cyclopropylmethyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺

(33) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxypropyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin (Das eingesetzte N-Methyl-N-(2-methoxypropyl)-amin wurde durch Umsetzung von 2-Methoxypropionsäurechlorid mit Methylamin und anschließender Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten)

Schmelzpunkt: 123-125°C

R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(34) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(3-methoxypropyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺

(35) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 129-130°C

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 538, 540 [M-H]⁻

- 60 -

(36) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9:1:0.1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 524, 526 [M-H]⁻

(37) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-chinazolin

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 528, 530 [M-H]⁻

(38) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: ab 145°C (Zers.)

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 540, 542 [M+H]⁺

(39) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(das eingesetzte N-Methyl-N-(3-tetrahydrofuranyl)-amin wurde durch Umsetzung von Tetrahydrofuran-3-carbonsäure mit Phosphorsäure-diphenylester-azid in Benzylalkohol und anschließender Reduktion des gebildeten 3-(Benzyloxycarbonylamino)-tetrahydrofuran mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten)

Schmelzpunkt: 157-159°C

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 526, 528 [M+H]⁺

(40) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(1-methoxy-2-propyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(Das eingesetzte N-Methyl-N-(1-methoxy-2-propyl)-amin wurde durch reduktive Aminierung von Methoxyaceton mit Methylamin-

- 61 -

hydrochlorid und Natriumtriacetoxyborhydrid in Gegenwart von Natriumacetat erhalten. Die Reaktion wurde in Tetrahydrofuran durchgeführt.)

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺

Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dibutylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

- 62 -

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{ [4-(4-methylsulfonyl-piperazin-1-yl) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{ [4-(4-acetyl-piperazin-1-yl) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{ [4-{4-[(N,N-dimethylamino) carbonyl] -piperazin-1-yl} -1-oxo-2-buten-1-yl] -amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{ [4-(pyrrolidin-1-yl) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{ [4-(N-cyclopropyl-N-methylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{ [4-(N-cyclopropyl-methyl-N-methylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{ [4-(N,N-dimethylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{ [4-(N,N-diethylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{ [4-(piperidin-1-yl) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{ [4-(morpholin-4-yl) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

- 63 -

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-methylsulfonyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(20) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(3-N,N-dimethyl-amino-propan-1-yl)amino]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(22) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({2-[(N,N-diethylamino)methyl]-1-oxo-2-propen-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(23) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis(2-methoxyethyl)amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutylmethoxy-chinazolin

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin

- 64 -

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclohexylmethoxy-chinazolin

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-(2-cyclopropyl-ethoxy)-chinazolin

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-(3-cyclopropyl-propyloxy)-chinazolin

(31) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[4-(tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(32) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[4-(morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(33) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[4-(tetrahydrofuran-3-yl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(34) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[4-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(35) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-methyl-N-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl]-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(36) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutylmethoxy-chinazolin

- 65 -

(37) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(R)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyl-oxy-chinazolin

(38) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(39) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(40) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(S)-N-methyl-N-(1-methoxy-2-propyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(41) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(R)-N-methyl-N-(1-methoxy-2-propyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(42) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(1-methoxy-2-propyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(43) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxypropyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(44) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(3-methoxypropyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(45) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

- 66 -

(46) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(47) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(48) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(49) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(50) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-cyclopropylpiperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(51) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(52) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(53) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N-cyclopropylmethyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(54) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

- 67 -

(55) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(56) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(57) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(58) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(59) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(60) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(61) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(2-methyl-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(62) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(63) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(64) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(65) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[4-(2-methoxyethyl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

- 68 -

(66) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(3-methyl-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(67) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(3,5-dimethyl-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(68) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-chinazolin

(69) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydropyran-4-yl-oxy)-chinazolin

(70) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-2-yl-methoxy)-chinazolin

(71) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(azetidin-1-yl)propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(72) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(4-methyl-homopiperazin-1-yl)propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Beispiel 4

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg

- 69 -

Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablet-
tiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca.
13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine
durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der
restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat
wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der ge-
wünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film über-
zogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose
besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs ge-
glänzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 5**Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz****Zusammensetzung:**

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

- 70 -

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette
und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel 6Tabletten mit 150 mg WirksubstanzZusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

- 71 -

Beispiel 7Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff		150,0 mg
Maisstärke getr.	ca.	180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca.	87,0 mg
Magnesiumstearat		<u>3,0 mg</u>
	ca.	420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 8Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

- 72 -

Beispiel 9Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 10Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff	10,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 2,0 ml

- 73 -

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 11Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff		50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad	10,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 12Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Lactose für Inhalationszwecke	<u>15,0 mg</u>
	20,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

Kapselgewicht: 70,0 mg

Kapselgröße: 3

Beispiel 13Inhalationslösung für Handvernebler mit 2,5 mg Wirksubstanz

1 Hub enthält:

Wirksubstanz	2,500 mg
Benzalkoniumchlorid	0,001 mg
1N-Salzsäure q.s.	
Ethanol/Wasser (50/50)	ad 15,000 mg

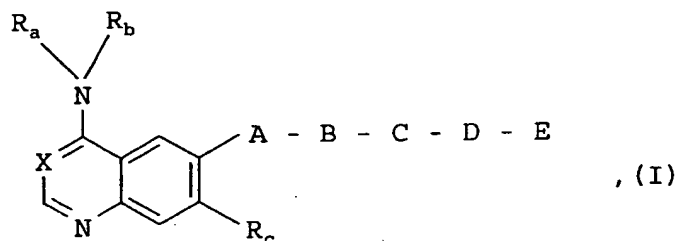
Herstellung:

Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/-Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters: 4,5 g

Patentansprüche

1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

R_a ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome,

eine C_{1-4} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{4-6} -Cycloalkoxy-, C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{2-5} -Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine C_{3-5} -Alkenyloxy- oder C_{3-5} -Alkynyloxygruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{1-4} -Alkylsulphenyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulphenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

- 76 -

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

R₁ zusammen mit R₂, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-NH- oder -CH=N-NH-Gruppe und

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe darstellen,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,3-Allenyl-, 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

eine Ethinylengruppe oder

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

- 77 -

D eine Alkylen-, -CO-alkylen- oder -SO₂-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält und zusätzlich 1 bis 4 Wasserstoffatome im Alkylenteil durch Fluoratome ersetzt sein können, wobei die Verknüpfung der -CO-alkylen- oder -SO₂-alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß,

eine -CO-O-alkylen-, -CO-NR₄-alkylen- oder -SO₂-NR₄-alkylen-
gruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß, in denen

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch ein Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

E eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine C₂₋₄-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R₅ substituiert ist, wobei

R₅ eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der

jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

eine N-(C₁₋₄-Alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-aminogruppe, in der der C₂₋₄-Alkylteil in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R₅ substituiert ist, wobei R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Di-(C₂₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C₂₋₄-Alkylteile jeweils in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R₅ substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino-Gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Amino- oder C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-, 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexahydro-azepinyl- oder 4-Hexahydro-azepinylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Alkylgruppen durch die Gruppe R₅ substituiert sein kann, wobei R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

- 79 -

eine durch eine Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofuranylmethylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

R₆ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, Formyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R₆ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,

eine Aryl-, Heteroaryl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe,

- 80 -

eine Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder

eine Carbonylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_6 substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

R_6 eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino-, Hydroxy- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-2} -alkyl-, Amino- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylamino- C_{1-2} -alkyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino- C_{1-2} -alkyl-, Pyrrolidino- C_{1-2} -alkyl-, Piperidino- C_{1-2} -alkyl-, Morpholino- C_{1-2} -alkyl-, Piperazino- C_{1-2} -alkyl- oder N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino- C_{1-2} -alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein können,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuranylmethoxygruppe,

eine C_{2-4} -Alkoxygruppe, die in β -, γ - oder δ -Stellung zum Sauerstoffatom durch eine Azetidin-1-yl-, 4-Methyl-homopiperazino- oder 4-Ethyl-homopiperazinogruppe substituiert ist,

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 4-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -al-

kyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R_6 substituiert ist, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R_7 monosubstituiert, durch R_8 mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R_7 monosubstituiert und zusätzlich durch R_8 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_7 eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfenyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkylcarbonylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)- C_{1-4} -alkylcarbonylamino-, C_{1-4} -Alkylsulfonylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)- C_{1-4} -alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C_{1-4} -Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

R_8 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe oder

zwei Reste R_8 , sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C_{3-5} -Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen,

und unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Heteroarylgruppen eine 5-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder

- 82 -

Schwefelatom oder eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder

eine 6-gliedrige heteroaromatische Gruppe zu verstehen ist, die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen jeweils durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen und die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen jeweils durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe substituiert sein können,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C_{1-4} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{4-6} -Cycloalkoxy-, C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{2-5} -Alkinylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe und

- 83 -

R_3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C_{1-4} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe darstellen,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,3-Allenyl-, 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe,

eine Ethinyl- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine Alkyl-, -CO-alkyl- oder -SO₂-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält und zusätzlich 1 bis 4 Wasserstoffatome im Alkylenteil durch Fluoratome ersetzt sein können, wobei die Verknüpfung der -CO-alkyl- oder -SO₂-alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß,

eine -CO-O-alkyl-, -CO-NR₄-alkyl- oder -SO₂-NR₄-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß, in denen

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe darstellt,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

E eine Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine N-(C₁₋₄-Alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-aminogruppe, in der der C₂₋₄-Alkylteil in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R₅ substituiert ist, wobei

R₅ eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-
gruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen
substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen sub-
stituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der
jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauer-
stoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-
oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

eine Di-(C₂₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C₂₋₄-Alkylteile
jeweils in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Amino-
gruppe durch den Rest R₅ substituiert sind, wobei die Substitu-
enten gleich oder verschieden sein können und R₅ wie vorstehend
erwähnt definiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino-
gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere
C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in der das Stickstoffatom durch eine
Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-
4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-pi-
peridin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl-,
1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-3-pyr-
rolidinyl-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-3-piperidinyl-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-4-pi-

peridinyl-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-3-hexahydro-azepinyl- oder N-(C₁₋₂-Alkyl)-4-hexahydro-azepinylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die Gruppe R₅ substituiert sein kann, wobei R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine durch eine Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyran- oder Tetrahydrofuranylmethylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

R₆ eine C₁₋₄-Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, Formyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R₆ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe,

- 86 -

eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,

eine Aryl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,
C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonylgruppe
oder

eine Carbonylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R₆ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

R₆ eine C₄₋₇-Cycloalkoxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazino-, Hydroxy-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₂-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₂-alkyl-, Pyrrolidino-C₁₋₂-alkyl-, Piperidino-C₁₋₂-alkyl-, Morpholino-C₁₋₂-alkyl- oder N-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazino-C₁₋₂-alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuranylmethoxygruppe,

eine C₂₋₄-Alkoxygruppe, die in β-, γ- oder δ-Stellung zum Sauerstoffatom durch eine Azetidin-1-yl-, 4-Methyl-homopiperazino- oder 4-Ethyl-homopiperazinogruppe substituiert ist,

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-,

- 87 -

4-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R_6 substituiert ist, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R_7 monosubstituiert, durch R_8 mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R_7 monosubstituiert und zusätzlich durch R_8 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_7 eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfenyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkylcarbonylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)- C_{1-4} -alkylcarbonylamino-, C_{1-4} -Alkylsulfonylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)- C_{1-4} -alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

R_8 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe oder

zwei Reste R_8 , sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C_{3-5} -Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen,

- 88 -

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 und R_2 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe darstellen,

X ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,2-Vinylengruppe,

eine Ethinylene- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine C_{1-4} -Alkylengruppe,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Carbonylgruppe,

E eine Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine N-(C₁₋₄-Alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-aminogruppe, in der der C₂₋₄-Alkylteil in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R₅ substituiert ist, wobei

R₅ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe,

eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe darstellt,

eine Di-(C₂₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C₂₋₄-Alkylteile jeweils in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R₅ substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in der das Stickstoffatom durch eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, 1-(C₁₋₂-Alkyl)-pyrrolidin-3-yl-, 1-(C₁₋₂-Alkyl)-piperidin-3-yl-, 1-(C₁₋₂-Alkyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl- oder 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-Gruppe substituiert ist,

eine C₃₋₅-Cycloalkylamino- oder C₃₋₅-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino-Gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die Gruppe R₅ substituiert sein kann, wobei R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine durch eine Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyran-yl- oder Tetrahydrofuranylmethylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

- 90 -

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte Piperidinogruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine durch den Rest R_6 substituierte Iminogruppe ersetzt ist, wobei

R_6 eine C_{1-3} -Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

eine Aryl- oder C_{1-4} -Alkylcarbonylgruppe oder

eine C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe,

R_6 eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuranylmethoxygruppe,

eine C_{2-4} -Alkoxygruppe, die in β -, γ - oder δ -Stellung zum Sauerstoffatom durch eine Azetidin-1-yl-, 4-Methyl-homopiperazino- oder 4-Ethyl-homopiperazinogruppe substituiert ist,

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl- C_{1-3} -alkyloxy-, 3-Piperidinyl- C_{1-3} -alkyloxy-, 4-Piperidinyl- C_{1-3} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-

- 91 -

azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl- C_{1-3} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl- C_{1-3} -alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl- C_{1-3} -alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist, bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch R_8 mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_8 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe darstellt,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 und R_2 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellen,

X ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,2-Vinyl-, Ethinyl- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

- 92 -

D eine C₁₋₃-Alkylengruppe,

E eine Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine Methylamino- oder Ethylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine 2-Methoxy-ethyl-, 1-Methoxy-2-propyl-, 2-Methoxy-propyl-, 3-Methoxy-propyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, Cyclopropyl- oder Cyclopropylmethylgruppe substituiert ist,

eine Bis-(2-methoxyethyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine Methyl-, Ethyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, 2-Methoxy-ethyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethylgruppe substituiert ist,

eine Thiomorpholino-, S-Oxido-thiomorpholino- oder S,S-Dioxido-thiomorpholinogruppe,

eine 2-(Methoxymethyl)-pyrrolidino-, 2-(Ethoxymethyl)-pyrrolidino-, 4-Hydroxy-piperidino-, 4-Methoxy-piperidino-, 4-Ethoxy-piperidino-, 4-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidino- oder 4-Morpholino-piperidinogruppe

oder D zusammen mit E ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe und

R_c eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy- oder Cyclohexylmethoxygruppe,

- 93 -

eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy- oder Cyclohexyloxygruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe,

eine geradkettige C_{2-4} -Alkoxygruppe, die endständig durch eine Azetidin-1-yl-, 4-Methyl-homopiperazino- oder 4-Ethyl-homopiperazinogruppe substituiert ist,

eine 1-Methyl-piperidin-4-yloxy- oder 1-Ethyl-piperidin-4-yl-oxygruppe,

eine (1-Methyl-piperidin-4-yl)- C_{1-3} -alkyloxy- oder (1-Ethyl-piperidin-4-yl)- C_{1-3} -alkyloxygruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine 1-Phenylethylgruppe oder eine Phenylgruppe, in der der Phenylkern durch die Reste R_1 und R_2 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellen,

X ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,2-Vinyl-, Ethinyl- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine Methylengruppe,

E eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Bis-(2-methoxy-ethyl)-amino-, N-Methyl-N-(2-methoxy-ethyl)-amino-, N-Ethyl-N-(2-methoxy-ethyl)-amino-, N-Methyl-N-cyclopropyl-amino-, N-Methyl-N-cyclopropylmethyl-amino-, N-Methyl-N-(1-methoxy-2-propyl)-amino-, N-Methyl-N-(2-methoxy-propyl)-amino-, N-Methyl-N-(3-methoxy-propyl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino- oder N-Methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine Methyl-, Ethyl-, Cyclopropylmethyl- oder 2-Methoxy-ethylgruppe substituiert ist,

eine S-Oxido-thiomorpholinogruppe,

eine 2-(Methoxy-methyl)-pyrrolidino-, 4-Hydroxy-piperidino- oder 4-Methoxy-piperidinogruppe

oder D zusammen mit E ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl- oder Ethoxycarbonylgruppe und

R_c eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutyloxy- oder Cyclopentyl-oxygruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe,

eine geradkettige C_{2,4}-Alkoxygruppe, die endständig durch eine Azetidin-1-yl- oder 4-Methyl-homopiperazinogruppe substituiert ist,

- 95 -

eine 1-Methyl-piperidin-4-yloxygruppe oder

eine (1-Methyl-piperidin-4-yl)-C₁₋₃-alkyloxygruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

(b) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

(c) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

sowie deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

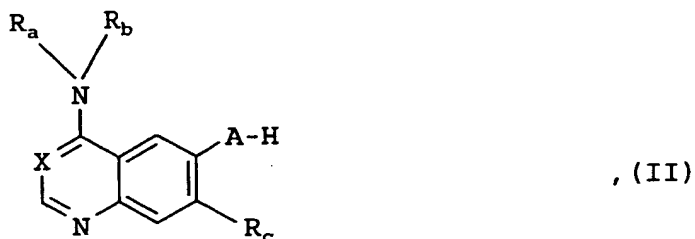
9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge sowie zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase geeignet ist.

- 96 -

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

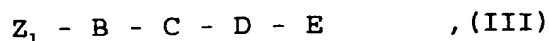
11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c , A und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



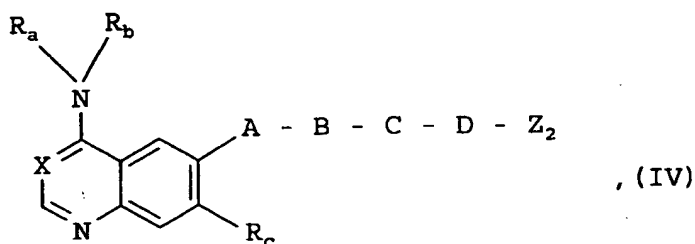
in der

B bis E wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und

Z_1 eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der der Rest E über ein Stickstoffatom mit dem Rest D verknüpft ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 97 -



in der

R_a bis R_c , A bis D und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und

Z_2 eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

E' einen der für E in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Rest D verknüpft ist, umgesetzt wird und

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Hydroxyphosphorylgruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

- 98 -

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Amin in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 00/05547

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/94 C07D215/54 C07D405/12 A61K31/517 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 06378 A (WARNER-LAMBERT) 11 February 1999 (1999-02-11) claims	1,7-11
A	WO 97 38983 A (WARNER-LAMBERT) 23 October 1997 (1997-10-23) claims	1,7-11
A	WO 98 43960 A (AMERICAN CYANAMID) 8 October 1998 (1998-10-08) claims	1,7-11



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 November 2000

Date of mailing of the international search report

24/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05547

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9906378 A	11-02-1999	AU 8760798 A	22-02-1999
		US 6127374 A	03-10-2000
		ZA 9806732 A	02-02-1999
WO 9738983 A	23-10-1997	AU 725533 B	12-10-2000
		AU 2446397 A	07-11-1997
		BG 102811 A	30-11-1999
		BR 9708640 A	03-08-1999
		CA 2249446 A	23-10-1997
		CN 1218456 A	02-06-1999
		CZ 9803244 A	15-09-1999
		EP 0892789 A	27-01-1999
		HU 9901207 A	28-07-1999
		JP 2000508657 T	11-07-2000
		NO 984718 A	09-12-1998
		PL 329391 A	29-03-1999
WO 9843960 A	08-10-1998	AU 6877798 A	22-10-1998
		CN 1259125 T	05-07-2000
		EP 0973746 A	26-01-2000
		NO 994798 A	24-11-1999
		PL 335999 A	05-06-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. nales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05547

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D239/94 C07D215/54 C07D405/12 A61K31/517 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 06378 A (WARNER-LAMBERT) 11. Februar 1999 (1999-02-11) Ansprüche	1,7-11
A	WO 97 38983 A (WARNER-LAMBERT) 23. Oktober 1997 (1997-10-23) Ansprüche	1,7-11
A	WO 98 43960 A (AMERICAN CYANAMID) 8. Oktober 1998 (1998-10-08) Ansprüche	1,7-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. November 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05547

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9906378 A	11-02-1999	AU 8760798 A	22-02-1999
		US 6127374 A	03-10-2000
		ZA 9806732 A	02-02-1999
WO 9738983 A	23-10-1997	AU 725533 B	12-10-2000
		AU 2446397 A	07-11-1997
		BG 102811 A	30-11-1999
		BR 9708640 A	03-08-1999
		CA 2249446 A	23-10-1997
		CN 1218456 A	02-06-1999
		CZ 9803244 A	15-09-1999
		EP 0892789 A	27-01-1999
		HU 9901207 A	28-07-1999
		JP 2000508657 T	11-07-2000
		NO 984718 A	09-12-1998
		PL 329391 A	29-03-1999
WO 9843960 A	08-10-1998	AU 6877798 A	22-10-1998
		CN 1259125 T	05-07-2000
		EP 0973746 A	26-01-2000
		NO 994798 A	24-11-1999
		PL 335999 A	05-06-2000